



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 715 104**

⑮ Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015 PCT/EP2015/074431**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16062790**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015 E 15784050 (5)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3209663**

④ Título: **Nuevos derivados de pirazolopirimidina como inhibidores de NIK**

⑩ Prioridad:

23.10.2014 EP 14190073

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.05.2019

⑩ Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

⑩ Inventor/es:

**HYND, GEORGE;
TISSELLI, PATRIZIA;
MACLEOD, CALUM;
MANN, SAMUEL EDWARD;
PANCHAL, TERRY AARON;
MONTANA, JOHN GARY y
PRICE, STEPHEN COLIN**

⑩ Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 715 104 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de pirazolopirimidina como inhibidores de NIK.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NF-κB (NIK, por sus siglas en inglés - también conocida como MAP3K14) útiles para tratar enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos incluidas la obesidad y la diabetes, y trastornos autoinmunitarios. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y a los compuestos o composiciones farmacéuticas para el uso en la prevención o tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, incluidas la obesidad y la diabetes, y trastornos autoinmunitarios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NF-κB (NIK - también conocida como MAP3K14) útiles para tratar enfermedades tales como el cáncer y trastornos inflamatorios. El factor nuclear kappa B (NK-κB, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción que regula la expresión de varios genes implicados en la respuesta inmunitaria, proliferación celular, apoptosis y carcinogénesis. La activación transcripcional dependiente de NF-κB es una ruta de señalización sumamente controlada mediante eventos secuenciales que incluyen la fosforilación y degradación proteica. La NIK es una serina/treonina-cinasa que regula la activación de la ruta de NF-κB. Existen dos rutas de señalización de NF-κB, la clásica y la alternativa. NIK desempeña una función en ambas pero se ha demostrado que es indispensable para la ruta de señalización alternativa donde fosforila IKK α y provoca la proteólisis parcial de p100; se libera p52 que heterodimeriza a continuación con RelB, se trasloca al núcleo y media la expresión génica. La ruta alternativa se activa únicamente mediante unos pocos ligandos tales como los ligandos CD40, el factor activador de linfocitos B (BAFF, por sus siglas en inglés), los ligandos del receptor de la linfotoxina β y el inductor débil relacionado con TNF de la apoptosis (TWEAK, por sus siglas en inglés) y se ha demostrado que se requiere NIK para la activación de la ruta por parte de estos ligandos. Debido a su función crucial, la expresión de NIK está sumamente regulada. En condiciones no estimuladas normales los niveles de la proteína NIK son muy bajos, esto se debe a su interacción con una serie de factores asociados con el receptor de TNF (TRAF, por sus siglas en inglés), que son ubiquitina-ligasas y da como resultado la degradación de NIK. Se cree que cuando los ligandos estimulan la ruta alternativa, los receptores activados compiten entonces por los TRAF, se disocian los complejos TRAF-NIK y de esta manera se incrementan los niveles de NIK. (Thu y Richmond, Cytokine Growth F. R. 2010, 21, 213-226)

Los estudios han mostrado que el bloqueo de la ruta de señalización de NF-κB en las células cancerosas puede provocar que las células dejen de proliferar, que mueran y que se vuelvan más sensibles a la acción de otras terapias contra el cáncer. Se ha demostrado una función de NIK en la patogénesis de neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos.

La ruta de NF-κB está desregulada en mieloma múltiple debido a una gama de diversas anomalías genéticas que conducen al acoplamiento de las rutas canónicas y no canónicas (Annuziata *et al.* Cancer Cell 2007, 12, 115-130; Keats *et al.* *ibid* 2007, 12, 131-144; Demchenko *et al.* Blood 2010, 115, 3541-3552). Las muestras de pacientes con mieloma tienen frecuentemente un incremento en los niveles de la actividad de NIK. Esto puede deberse a la amplificación cromosómica, translocaciones (que generan proteínas NIK que han perdido los dominios de unión a TRAF), mutaciones (en el dominio de unión a TRAF de NIK) o mutaciones amórficas de TRAF. Los investigadores han demostrado que las líneas celulares de mieloma pueden depender de NIK para la proliferación; en estas líneas celulares si se reduce la actividad de NIK por inhibición por un compuesto o ARNhc, esto provoca el fracaso de la señalización de NF-κB y la inducción de la muerte celular (Annuziata 2007).

De manera similar, las mutaciones en TRAF y el incremento de los niveles de NIK también se han observado en muestras procedentes de pacientes con linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés). Una vez más, la proliferación de las líneas celulares derivadas de pacientes con HL es susceptible a la inhibición de la función de NIK por ARNhc y compuestos (Ranuncolo *et al.* Blood First Edition Paper, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

Los niveles de NIK también se potencian en células de leucemia de linfocitos T en el adulto (ATL) y abordar NIK con ARNhc reducía el crecimiento de ATL *in vivo* (Saitoh *et al.* Blood 2008, 111, 5118-5129).

Se ha demostrado que la oncoproteína de fusión API2-MALT1 creada por la translocación recurrente t(11;18)(q21;q21) en el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) induce la escisión proteolítica de la cinasa inductora de NF-κB (NIK) en la arginina 325. La escisión de NIK genera un fragmento de NIK C-terminal que retiene la actividad cinasa y es resistente a la degradación proteosómica (debida a la pérdida de la región de unión a TRAF). La presencia de esta NIK truncada conduce a la señalización de NF-κB alternativa constitutiva, adhesión de linfocitos B mejorada y resistencia a la apoptosis. Por tanto, los inhibidores de NIK podrían representar un nuevo enfoque de tratamiento para linfoma MALT t(11;18)-positivo refractario (Rosebeck *et al.* Science 2011, 331, 468-

472).

La NIK se acumula de manera aberrante en células de linfoma de linfocitos B grandes difuso (DLBLC, por sus siglas en inglés) debido a la activación constitutiva del factor de activación de linfocitos B (BAFF, por sus siglas en inglés) mediante la interacción con el ligando estimulador de linfocitos B (BLyS, por sus siglas en inglés) autóctono. La

5 acumulación de NIK en líneas celulares de DLBCL humanas y en muestras tumorales de pacientes sugirieron que la activación de la cinasa NIK constitutiva es probable que sea un mecanismo señalizador clave implicado en la proliferación anómala de las células tumorales del linfoma. Los ensayos de crecimiento mostraron que usando ARNhC para inhibir la expresión de la proteína cinasa NIK en células DLBCL de tipo GCB y ABC disminuía el crecimiento de las células de linfoma *in vitro*, lo que implica que la activación de la ruta de NF- κ B inducida por NIK tiene una función significativa en la proliferación de DLBCL (Pham *et al.* *Blood* **2011**, 117, 200-210).

Como se menciona que la función de NIK en la proliferación de células tumorales no está restringida a células hemáticas, hay informes de que los niveles de proteína NIK se estabilizan en algunas líneas celulares de cáncer pancreático y, como se observa en células sanguíneas, la proliferación de estas líneas celulares de cáncer pancreático son susceptibles a tratamiento con ARNip de NIK (Nishina *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Co.* **2009**, 388, 15 96-101). La activación constitutiva de NF- κ B está implicada preferentemente en la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama de subtipo basal, incluyendo niveles elevados de proteína NIK en líneas específicas (Yamamoto *et al.* *Cancer Sci.* **2010**, 101, 2391-2397). En los tumores de melanoma, los análisis de micromatriz tisular de la expresión de NIK revelaron que existía una elevación estadísticamente significativa en la expresión de NIK cuando se comparaba con el tejido benigno. Además, las técnicas de ARNhC se usaron para reducir NIK, las líneas celulares de melanoma resultantes reducidas en NIK mostraban proliferación disminuida, apoptosis aumentada, progresión retardada del ciclo celular y crecimiento tumoral reducido en un modelo de xenoinjerto de ratón (Thu *et al.* *Oncogene* **2011**, 1-13). Una gran cantidad de pruebas mostraron que NF- κ B está a menudo activado constitutivamente en las líneas celulares y muestras tisulares de carcinomas broncopulmonares no microcíticos. El agotamiento de NIK por ARNi indujo la apoptosis y afectó a la eficacia del crecimiento celular del NSCLC independiente del anclaje.

30 Además, los estudios han mostrado que NF- κ B controla la expresión de muchos genes que participan en la inflamación y que se ha observado que la señalización de NF- κ B es crónicamente activa en muchas enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, septicemia y otros. Los agentes farmacéuticos capaces de inhibir NIK y, de esta manera, reducir la ruta de señalización de NF- κ B pueden tener un beneficio terapéutico para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los que se observa una sobreactivación de la señalización de NF- κ B.

35 La actividad de NF- κ B desregulada se asocia con la inflamación del colon y el cáncer y se ha demostrado que los ratones deficientes en Nlrp12 eran muy propensos a la colitis y al cáncer de colon asociado a la colitis. En este contexto, el trabajo mostró que NLRP12 funciona como un regulador negativo de la ruta de NF- κ B a través de su interacción y regulación de NIK y TRAF3 y como un punto de control de rutas cruciales asociadas con la inflamación y tumorogénesis asociada con la inflamación (Allen *et al.* *Immunity* **2012**, 36, 742-754).

40 El factor de necrosis tumoral (TNF)- α , se secreta en respuesta al estímulo inflamatorio en enfermedades tales como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. En una serie de experimentos en células epiteliales de colon y fibroblastos embrionarios de ratón, TNF- α media tanto la apoptosis como la inflamación, estimula una cascada inflamatoria a través de la ruta alternativa de activación de NF- κ B y provoca un aumento de p52 y RelB nuclear. TNF- α inducía la ubiquitinación de TRAF, que interactúa con NIK, conduciendo a niveles aumentados de fosfo-NIK (Bhattacharyya *et al.* *J Biol. Chem.* **2011**, 285, 39511-39522).

45 Las respuestas inflamatorias son componentes claves de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como tal, se ha demostrado que NIK desempeña una función clave en el agravamiento de la enfermedad que sigue a la infección con la bacteria gramnegativa no tipificable *Hemophilus influenza* (Shuto *et al.*, *PNAS* **2001**, 98, 8774-8779). Asimismo, el humo de cigarrillo (HC) contiene numerosas especies reactivas de oxígeno/nitrógeno, aldehídos reactivos y quinonas, que se considera que son algunas de las causas más importantes de la patogénesis de las enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas tales como el EPOC y los carcinomas broncopulmonares. Se ha observado un incremento en los niveles de NIK y p-IKK α en las zonas periféricas de los pulmones de fumadores y pacientes con EPOC. Además, se ha demostrado que se recluta NIK endógena a sitios promotores de genes proinflamatorios para inducir la modificación postraduccional de las histonas, modificando de ese modo los perfiles de expresión génica, en respuesta a CS o TNF α (Chung *et al.* *PLoS ONE* **2011**, 6(8): e23488. doi:10.1371/journal.pone.0023488). Se utilizó un cribado de ARNhC en un modelo *in vitro* de la muerte celular inducida por estrés oxidativo (como un modelo del EPOC) para examinar una colección genómica de ARNip fármacoconvertible humana con el fin de identificar genes que modulen la respuesta celular al estrés. NIK fue uno de los genes identificados en este examen como posible diana terapéutica nueva para modular la apoptosis epitelial en enfermedades pulmonares crónicas (Wixted *et al.* *Toxicol. in vitro* **2010**, 24, 310-318).

60 Los individuos diabéticos pueden tener problemas debido a una serie de manifestaciones adicionales asociadas con la inflamación. Una complicación de este tipo es enfermedad cardiovascular y se ha mostrado que existen niveles elevados de p-NIK, p-IKK- α / β y p-IkB- α en tejidos aórticos diabéticos (Bitar *et al.* *Life Sci.* **2010**, 86, 844-853). De

manera similar, se ha demostrado que NIK regula las respuestas proinflamatorias de las células epiteliales tubulares proximales renales mediante mecanismos en los que participa TRAF3. Esto sugiere una función para la activación de la ruta no canónica de NF-κB en la modulación de la inflamación inducida por diabetes en el epitelio tubular renal (Zhao *et al. Exp. Diabetes Res.* 2011, 1-9).

5 El mismo grupo que ha mostrado que NIK desempeña una función crucial en la activación de la vía alternativa de NF-κB, indujo resistencia *in vitro* a la insulina del músculo esquelético, lo cual sugiere que NIK podría ser una diana terapéutica importante para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada con la inflamación en la obesidad y la diabetes de tipo 2 (Choudhary *et al. Endocrinology* 2011, 152, 3622-3627).

10 NF-κB es un componente importante tanto en la autoinmunidad como en la destrucción ósea en la artritis reumatoide (AR). Los ratones que carecen de una NIK funcional no tienen nódulos linfáticos periféricos, tienen linfocitos B y T defectuosos y una osteoclastogénesis estimulada por el ligando del receptor activador de NF-κB deficiente. Aya *et al.* (J. Clin. Invest. 2005, 115, 1848-1854) investigaron la función de NIK en modelos murinos de artritis inflamatoria utilizando ratones Nik-/-.

15 El modelo de artritis debida a la transferencia de suero se inició mediante anticuerpos preformados y requirió únicamente sistemas del complemento y neutrófilos intactos en los receptores. Aunque los ratones Nik-/- presentaron una inflamación equivalente a la de los controles Nik+/, mostraron una osteoclastogénesis periarticular menos significativa y menos erosión ósea. Por el contrario, los ratones Nik-/- fueron totalmente resistentes a la artritis inducida por antígeno (AIA) que requiere una función linfocítica y de presentación del antígeno intactas pero no nódulos linfáticos. Además, la transferencia de linfocitos T o esplenocitos Nik+/- a ratones Rag2/- confirió susceptibilidad a la AIA, mientras que la transferencia de células Nik-/- no lo hizo. Los ratones Nik-/- también fueron resistentes a una forma de artritis espontánea y genética generada en ratones que expresan el receptor de linfocitos T KRN y H.2g7.

20 El mismo grupo usó ratones transgénicos con expresión de linaje OC de NIK que carece de su dominio de unión a TRAF3 (NT3) para demostrar que la activación constitutiva de NIK dirige la osteoclastogénesis y la resorción ósea potenciadas, ambas en condiciones basales y en respuesta a estímulos inflamatorios (Yang *et al. PLoS One* 2010, 5, 1-9, e15383). Por consiguiente, este grupo concluyó que NIK es importante en los componentes destructores del hueso e inmunitarios de la artritis inflamatoria y representa una posible diana terapéutica para estas enfermedades.

25 También se ha hipotetizado que la manipulación de los niveles de NIK en los linfocitos T puede tener un valor terapéutico. La disminución de la actividad NIK en linfocitos T puede mejorar significativamente las aiorespuestas y respuestas inmunitarias, como la GVHD (siglas en inglés de enfermedad del receptor contra el injerto) y el rechazo de trasplante, sin afectar negativamente al sistema inmunitario de una manera tan seria como lo hacen los inhibidores de la activación de NF-κB clásica.

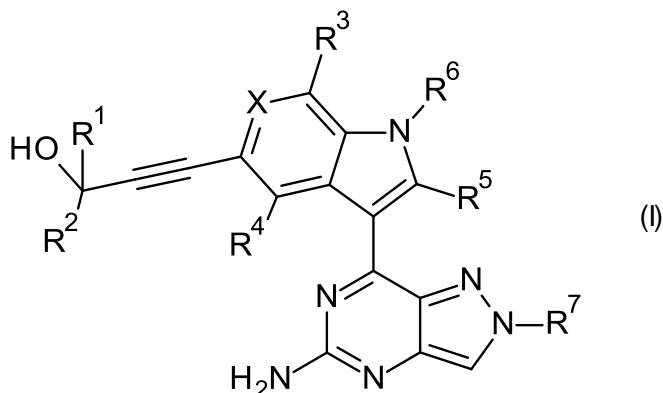
30 El documento WO2010/042337 describe derivados de 6-azaindolaminopirimidina novedosos que tienen actividad inhibidora de NIK.

El documento WO2009/158011 describe alcoholes alquinílicos como inhibidores de cinasas.

35 El documento WO2012/123522 describe compuestos de tipo alcohol propargílico 6,5-heterocíclico y usos para estos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula (I):



y tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

40 R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquiloC₁₋₄; y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más

sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquiloC₃₋₆;

Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

X es N o CR⁹;

R⁹ se selecciona de hidrógeno y halógeno;

10 R³ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquiloC₃₋₆; alquiloC₁₋₆; Het⁴; alquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -OalquiloC₁₋₆;

-OalquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de -NR^{3a}R^{3b} y -OalquiloC₁₋₄;

15 Het⁴ es un heteroarilo seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, piperazinilo, morfolinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno;

20 R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquiloC₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -NR^{5a}R^{5b}, -OalquiloC₁₋₄ y Het⁵;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

25 Het⁵ es un heterociclico seleccionado del grupo de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁶ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het²; R⁸; alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het³; y alquiloC₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de fluoro, -NR^{6a}R^{6b} y -OR^{6c};

R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

30 Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆,

y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

35 Het³ es un heterociclico seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆,

alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄,

alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆,

40 y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁸ es cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄;

45 y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El término "halo" o "halógeno", tal como se emplea en la presente, representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El sufijo "C_{x-y}" (donde x e y son números enteros), como se utiliza en el presente documento, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquiloC₁₋₆ contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquiloC₃₋₆ contiene entre 3 y 6 átomos de carbono, y así sucesivamente.

5 La expresión "alquiloC₁₋₄" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado con cadenas lineales o ramificadas que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

La expresión "alquiloC₁₋₆", tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, tal como los grupos definidos para alquiloC₁₋₄ y n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

10 La expresión "alquiloC₂₋₆" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo representa un radical hidrocarbonado saturado con cadenas lineales o ramificadas que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, tal como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

15 La expresión "cicloalquiloC₃₋₆" tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo representa radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alquiloglixi C₁₋₄", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de Fórmula -OR^c donde R^c es alquiloC₁₋₄. Los ejemplos no limitantes de un alquiloglixi C₁₋₄ adecuado incluyen metiloglixi (también metoxi), etiloglixi (también etoxi), propiloglixi, isopropiloglixi, butiloglixi, isobutiloglixi, sec-butiloglixi y tert-butiloglixi.

20 La expresión "alquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes", tal como se emplea en la presente como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquiloC₁₋₆, tal como se ha definido en la presente, en el que se reemplazan uno o más átomos de hidrógeno por otro grupo. La expresión, por lo tanto, incluye alquiloC₁₋₆ monosustituido y también alquiloC₁₋₆ polisustituido. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un sustituyente, de modo que el alquiloC₁₋₆ total o parcialmente sustituido puede tener uno, dos, tres o más sustituyentes. Algunos ejemplos de este tipo de grupos donde el sustituyente es, por ejemplo, fluoro, incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo y similares.

25 En general, siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se pretende que, a menos que se indique lo contrario o resulte claro a partir del contexto, indique que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, más particularmente desde 1 hasta 3 hidrógenos, preferiblemente 1 o 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, sobre el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.

30 35 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. Con un "compuesto estable" se pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente estable para sobrevivir al proceso de aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico.

C(O) o C(=O) representa un resto carbonilo.

40 S(O)₂ o SO₂ representa un resto sulfonilo.

Los sustituyentes cubiertos por el término "Het^x" (donde x es un número entero; o Het^x se refiere a Het^{1a}, Het^{1b}, Het^{2a}, ...), "heterociclico" o "heteroarilo" pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo disponible del anillo según lo apropiado, si no se especifica de otro modo.

45 Siempre que los sustituyentes estén representados por una estructura química, "---" representa el enlace de unión al resto de la molécula de fórmula (I).

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier fórmula (p. ej., fórmula (I)), cada definición es independiente.

50 El término "sujeto", tal como se emplea en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (p. ej., gato, perro, primate o ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en la presente, se refiere a la cantidad de

compuesto o agente farmacéutico activos que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener y que incluye el alivio o anulación de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

5 Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Se pretende que el término "tratamiento", como se utiliza en la presente, se refiera a todos los procesos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

10 Se entiende que la expresión "compuesto(s) de la (presente) invención" o "compuesto(s) de acuerdo con la (presente) invención", como se usa en este documento, incluye los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

15 Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces mostrados sólo como líneas continuas y no como enlaces en cuña o en cuña con trazo discontinuo, o indicado de otra manera como que tienen una configuración particular (por ejemplo R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

20 Anteriormente y a continuación en la presente, el término "compuesto(s) de fórmula (I)" pretende incluir los tautómeros de los mismos y las formas estereoisoméricas de los mismos.

25 Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente y a continuación en la presente se utilizan indistintamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

30 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

35 Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Se pretende que todas las formas atropoisómeras de los compuestos de fórmula (I) queden incluidas en el alcance de la presente invención.

40 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z.

45 Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración cis como la trans, por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración cis como en la trans.

50 Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

55 Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos.

60 La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica con R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada.

65 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de un 1%, de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, (R), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, E, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, cis, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans.

70 Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se

pretende que tales formas en la medida en que puedan existir, aunque no se indique de forma explícita en la fórmula (I) anterior, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se concluye que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

5 Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen las sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

10 A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con una base apropiada.

15 Además, cuando los compuestos de la invención contienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de estos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario.

20 Los ácidos representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acetilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salícílico, ácido 4-aminosalícílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico.

30 Las bases representativas que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetileanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

35 A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en las formas de ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado.

40 El término solvato comprende las formas de adición de disolventes, así como también las sales de estas, que los compuestos de Fórmula (I) puedan formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolventes son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

45 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado a partir del grupo constituido por 2H (D), 3H, 11C, 18F, 122I, 123I, 125I, 131I, 75Br, 76Br, 77Br y 82Br. Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona a partir del grupo constituido por 2H, 3H, 11C y 18F. Más preferentemente, el isótopo radioactivo es 2H. En particular, se pretende que los compuestos deuterados estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención se refiere, en particular, a compuestos de fórmula (I) como se define en este documento, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

50 R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; alquiloC₁₋₄; y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquiloC₃₋₆;

55 Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente

sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alquilogC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y alquilogC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

X es N o CR⁹;

5 R⁹ se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R³ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquiloC₃₋₆; alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -OalquiloC₁₋₆; -OalquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de -NR^{3a}R^{3b} y -OalquiloC₁₋₄;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

10 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquiloC₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -NR^{5a}R^{5b} y -OalquiloC₁₋₄;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

15 R⁶ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het²; R⁸; alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het³; y alquiloC₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de fluoro, -NR^{6a}R^{6b} y -OR^{6c};

R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

20 Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆, y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

25 Het³ es un heterociclico seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆,

alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄,

alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆,

y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

30 R⁸ es cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere, en particular, a compuestos de fórmula (I) como se define en este documento, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

35 R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; alquiloC₁₋₄; y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;

40 Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alquilogC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y alquilogC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

X es N o CR⁹;

R⁹ se selecciona de hidrógeno y halógeno;

45 R³ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquiloC₃₋₆; alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆ sustituido con uno

o más sustituyentes fluoro; -OalquiloC₁₋₆; -OalquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de -NR^{3a}R^{3b} y -OalquiloC₁₋₄;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno;

5 R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquiloC₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -NR^{5a}R^{5b} y -OalquiloC₁₋₄;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R⁶ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het²; R⁸; alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het³; y alquiloC₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de fluoro, -NR^{6a}R^{6b} y -OR^{6c};

10 R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆,

15 y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het³ es un heterociclico seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆,

alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄,

20 alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆,

y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁸ es cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

25 R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere, en particular, a compuestos de fórmula (I) como se define en este documento, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

30 R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquiloC₁₋₄; y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquiloC₃₋₆;

35 Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

X es N;

40 R³ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquiloC₃₋₆; alquiloC₁₋₆; Het⁴; alquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -OalquiloC₁₋₆; -OalquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de -NR^{3a}R^{3b} y -OalquiloC₁₋₄;

45 Het⁴ es un heteroarilo seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, piperazinilo, morfolinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro,

alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquiloC₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -NR^{5a}R^{5b}, -OalquiloC₁₋₄ y Het⁵;

5 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

Het⁵ es un heterociclico seleccionado del grupo de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

10 R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno; Het²; R^8 ; alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het³; y alquiloC₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de fluoro, -NR^{6a}R^{6b} y -OR^{6c};

R^{6a} , R^{6b} y R^{6c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆,

15 y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het³ es un heterociclico seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄,

20 alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆,

y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

25 R^8 es cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

30 R^7 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y

alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄;

35 y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La presente invención se refiere, en particular, a compuestos de Fórmula (I) como se define en este documento, y tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, donde

40 R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquiloC₁₋₄; y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

45 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquiloC₃₋₆;

50 Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alquilogoxC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y alquilogoxC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

55 X es CR⁹;

R^9 se selecciona de hidrógeno y halógeno;

60 R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquiloC₃₋₆; alquiloC₁₋₆; Het⁴; alquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -OalquiloC₁₋₆; -OalquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de -NR^{3a}R^{3b} y -OalquiloC₁₋₄;

- Het⁴ es un heteroarilo seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, piperazinilo, morfolinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro,
 alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 5 R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄;
 R⁴ es hidrógeno;
- R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquiloC₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -NR^{5a}R^{5b}, -OalquiloC₁₋₄ y Het⁵;
 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;
- 10 Het⁵ es un heterociclico seleccionado del grupo de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 15 R⁶ se selecciona del grupo de hidrógeno; Het²; R⁸; alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het³; y alquiloC₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de fluoro, -NR^{6a}R^{6b} y -OR^{6c};
 R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₆;
- 20 Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆, y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 25 Het³ es un heterociclico seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄,
 alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆, y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 30 y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
 R⁸ es cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;
- 35 R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y
 alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄;
 y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I), según se han definido en la presente, y
 35 los tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde
- 40 R¹ es alquiloC₁₋₄;
 R² se selecciona del grupo de alquiloC₁₋₄; y cicloalquiloC₃₋₆;
 X es N o CR⁹;
 R⁹ es halógeno; en particular fluoro;
- 45 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁶ se selecciona del grupo de Het²; y alquiloC₂₋₆ sustituido con un -OR^{6c};
- 50 R^{6c} es alquiloC₁₋₆;

Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de pirrolidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y

alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆;

5 R⁷ se selecciona del grupo de alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆;

y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones donde son aplicables una o más de las siguientes restricciones:

10 (a) R¹ es alquiloC₁₋₄;

(b) R² se selecciona del grupo de alquiloC₁₋₄; y cicloalquiloC₃₋₆;

(c) X es N o CR⁹;

(d) R⁹ es halógeno; en particular fluoro;

(e) R³ es hidrógeno;

15 (f) R⁴ es hidrógeno;

(g) R⁵ es hidrógeno;

(h) R⁶ se selecciona del grupo de Het²; y alquiloC₂₋₆ sustituido con un -OR^{6c};

(i) R^{6c} es alquiloC₁₋₆;

20 (j) Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de pirrolidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y

alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆;

(k) R⁷ se selecciona del grupo de alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆.

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; alquiloC₁₋₄; y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆ y Het¹.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄;

35 R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆ y Het¹.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄;

40 R² se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;

o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquiloC₃₋₆.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado

en cualquiera de las otras realizaciones, donde

Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde X es N.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde X es N o CF.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde X es CR⁹.

20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde X es CF.

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R³ es hidrógeno; y R⁵ es hidrógeno.

30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

35 R⁶ es Het².

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

40 R⁶ es Het²; y

45 Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de pirrolidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y

alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆.

50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

R⁶ es alquiloC₂₋₆ sustituido con un -OR^{6c}; y

55 R^{6c} es alquiloC₁₋₆.

60 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

65 R⁶ se selecciona del grupo de Het²; y alquiloC₂₋₆ sustituido con un -OR^{6c}.

70 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

75 R⁶ se selecciona del grupo de Het²; y alquiloC₂₋₆ sustituido con un -OR^{6c};

R^{6c} es alquiloC₁₋₆;

80 Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de

pirrolidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y

alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆.

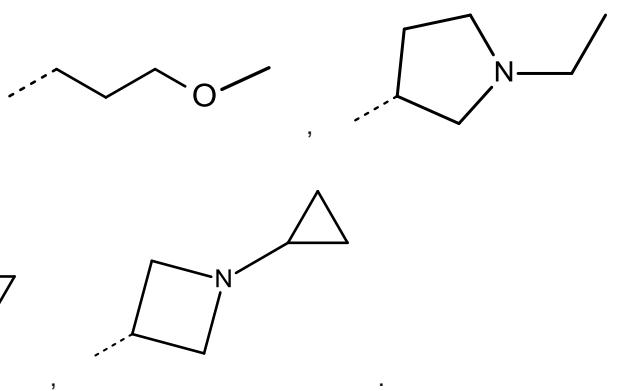
5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde R^{6c} es

alquiloC₁₋₆; en particular metilo.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde Het³ es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible.

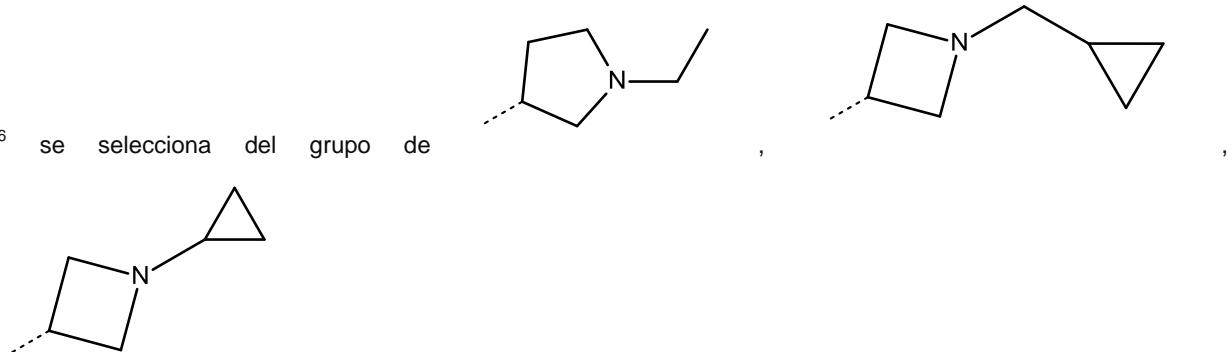
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

15 R⁶ se selecciona del grupo de



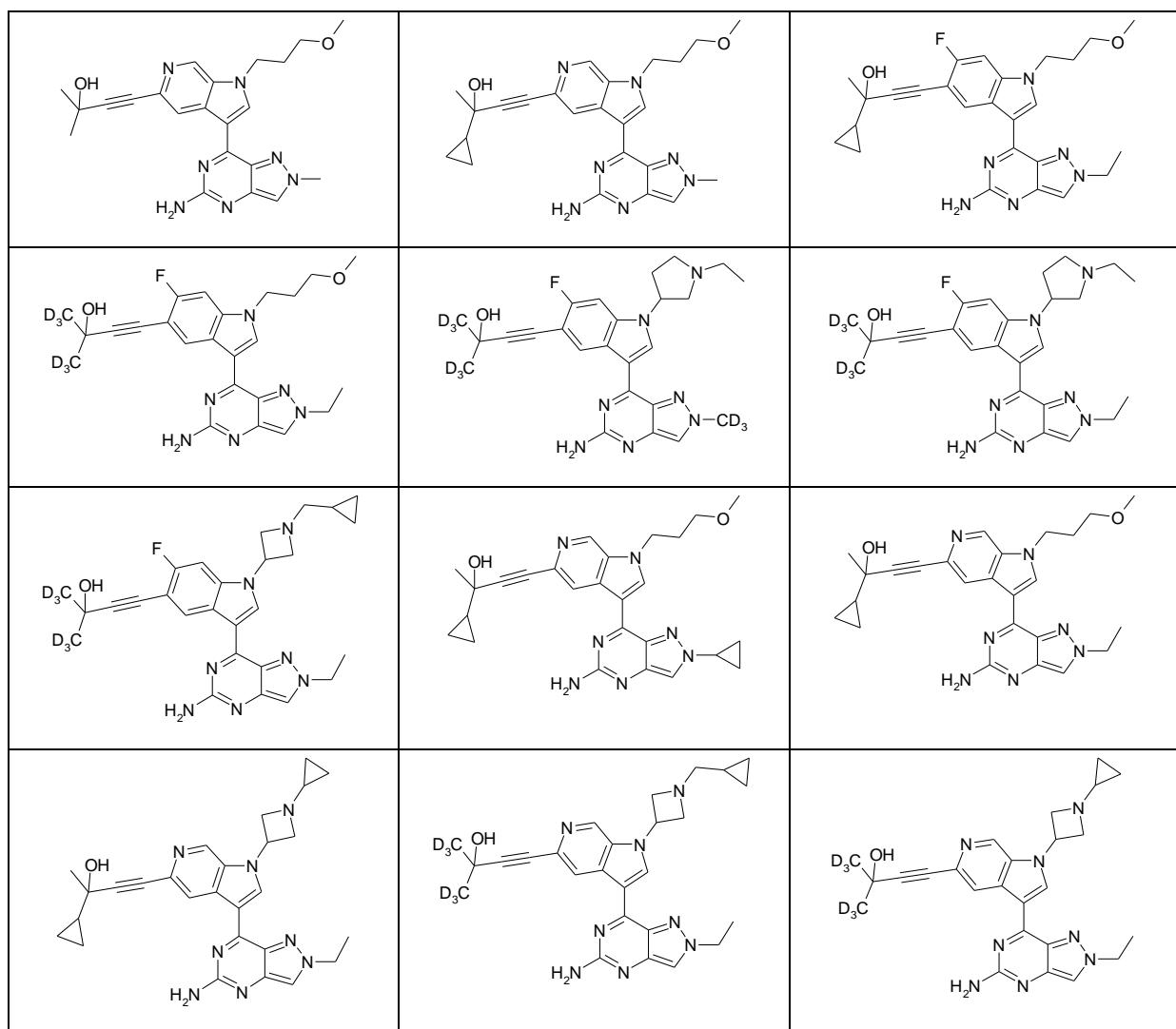
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de estos tal como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, donde

20 R⁶ se selecciona del grupo de



En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, donde R⁶ es diferente de hidrógeno.

25 Compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:



sus tautómeros y formas estereoisoméricas,

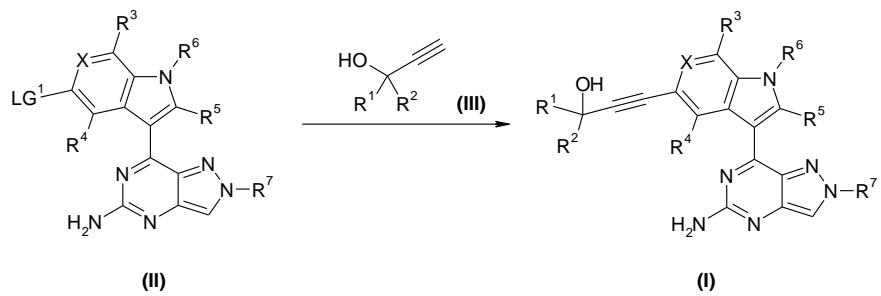
y los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Métodos de síntesis

5 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos con los que estará familiarizado el experto en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de modo alguno.

En este documento, el término "DCM" significa diclorometano, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "NMP" significa *N*-metyl-2-pirrolidona, "Et₃N" significa trietilamina, "TFA" significa ácido trifluoroacético e "[Ir(OMe)cod]₂" significa dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I).

10 Esquema 1

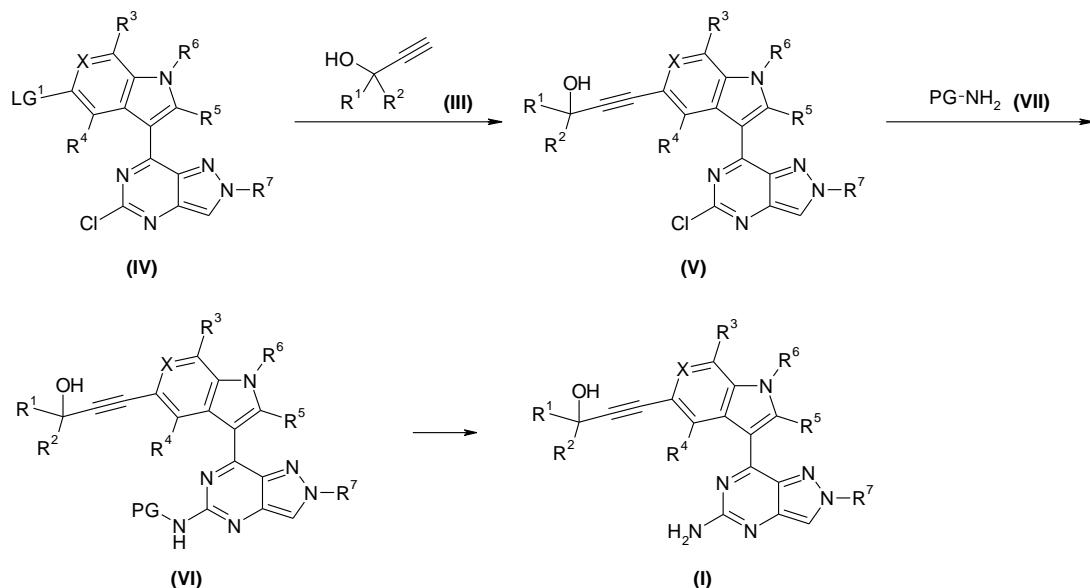


El esquema 1 ilustra un método de preparación de compuestos de fórmula (I), donde R¹-R⁷ y X son como se define

en la fórmula (I). Los intermedios de fórmula (II), donde LG^1 es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno o triflato, pueden hacerse reaccionar con alquinos de fórmula (III) en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio usando, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI y una base tal como Et_3N en acetonitrilo, con calentamiento, para proporcionar compuestos de fórmula (I).

- 5 Los alquinos de fórmula (III), donde R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I), están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos conocidos.

Esquema 2

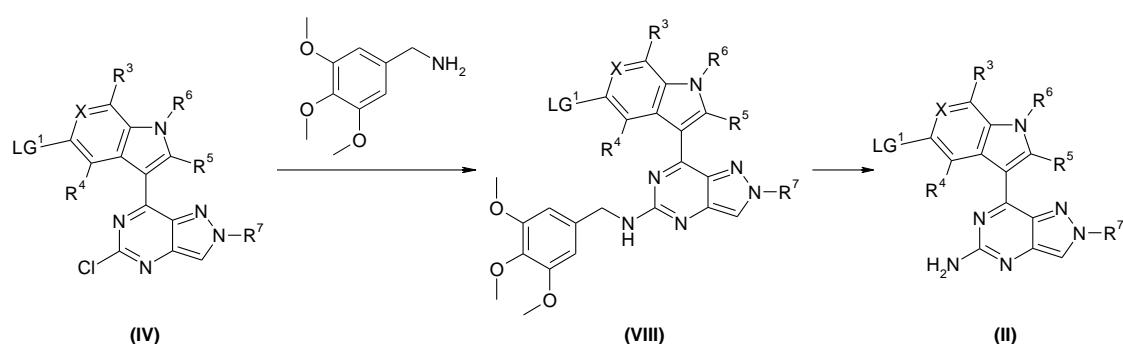


- 10 El esquema 2 ilustra un método adicional de preparación de compuestos de fórmula (I), donde R^1-R^7 y X son como se define en la fórmula (I). Los intermedios de fórmula (IV) pueden hacerse reaccionar con alquinos de fórmula (III) en condiciones de acoplamiento de Sonogashira catalizado con paladio usando, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, CuI y una base tal como Et_3N en acetonitrilo, con calentamiento, para proporcionar intermedios de fórmula (V). La aminación de Büchwald-Hartwig de los intermedios de fórmula (V), usando una especie de nitrógeno adecuadamente protegida de fórmula (VII), tal como éster *terc*-butílico del ácido carbámico en un disolvente apropiado, tal como 1,4-dioxano, da los intermedios de fórmula (VI). La eliminación del grupo protector en condiciones adecuadas, tal como empleando TFA en DCM proporciona compuestos de fórmula (I).

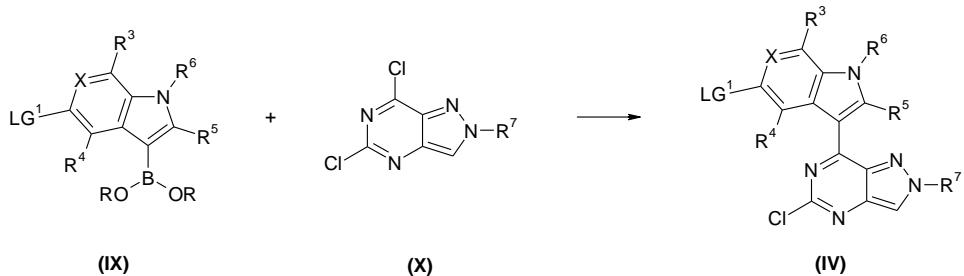
15

20 Pueden prepararse compuestos adicionales de fórmula (I) por elaboración de grupos funcionales de compuestos dentro del alcance de esta invención usando química convencional. Dichas elaboraciones incluyen, aunque sin limitación, hidrólisis, reducción, oxidación, alquilación, amidación y deshidratación. Este tipo de transformaciones pueden requerir en algunos casos la utilización de grupos protectores.

Esquema 3

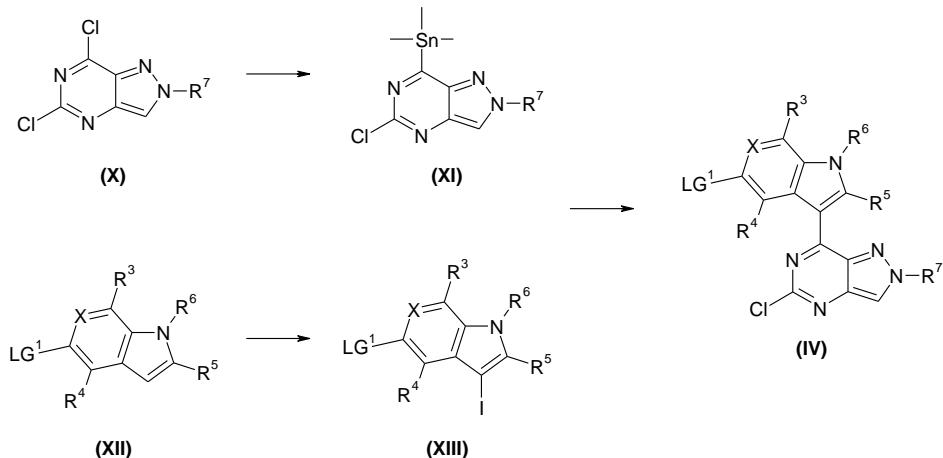


- 25 El esquema 3 ilustra un método de preparación de intermedios de fórmula (II), donde R^3-R^7 y X son como se define en la fórmula (I) y LG¹ es como se define anteriormente. Los intermedios de fórmula (IV) pueden hacerse reaccionar con 3,4,5-trimetoxibencilamina en condiciones básicas, por ejemplo, empleando piridina en un disolvente adecuado, tal como NMP con calentamiento, para producir bencilaminas de fórmula (VIII). El grupo 3,4,5-trimetoxibencilo puede eliminarse en condiciones adecuadas, por ejemplo, empleando TFA con calentamiento para proporcionar intermedios de fórmula (II).

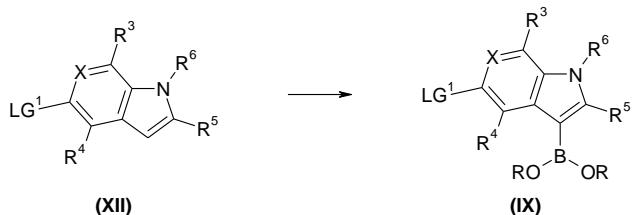
Esquema 4

El esquema 4 ilustra un método de preparación de intermedios de fórmula (IV), donde R^3-R^7 y X son como se define en la fórmula (I) y LG^1 es como se define anteriormente. El calentamiento de los intermedios de fórmula (X) con 5 boronatos de fórmula (IX) en condiciones de acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio usando, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 en agua y 1,4-dioxano como disolvente, produce intermedios de fórmula (IV).

Los intermedios de fórmula (X), donde R^7 es como se define en la fórmula (I), están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos conocidos (Baraldia *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1046-1059).

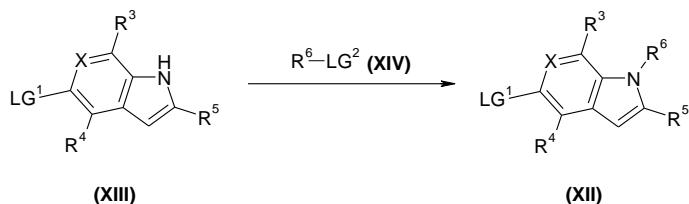
Esquema 5

El esquema 5 ilustra un método adicional para preparar intermedios de fórmula (IV), donde R^3-R^7 y X son como se define en la fórmula (I) y LG^1 es como se define anteriormente. El calentamiento de los intermedios de fórmula (X) con hexametildiestanano en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ produce intermedios de fórmula (XI). Los intermedios de fórmula (XIII) pueden prepararse tratando los intermedios de fórmula (XII) con una mezcla de yodo e hidróxido de potasio en 15 un disolvente adecuado tal como DMF. El calentamiento de los intermedios de fórmula (XI) y (XIII) en condiciones de acoplamiento de tipo Stille usando, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ y tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) en 1,4-dioxano como disolvente, produce intermedios de fórmula (IV).

Esquema 6

El esquema 6 ilustra un método de preparación de intermedios de fórmula (IX), donde R^3-R^6 y X son como se define en la fórmula (I) y LG^1 es como se define anteriormente. El calentamiento de los intermedios de fórmula (XII) con una especie de borano apropiada, tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, en condiciones catalizadas con iridio usando, por ejemplo, $[Ir(OMe)cod]_2$ con un ligando apropiado, tal como 4,4-di-tert-butyl-2,2-dipiridil y ciclohexano como disolvente produce boronatos de fórmula (IX).

Esquema 7



El esquema 7 ilustra un método de preparación de intermedios de fórmula (XII), donde R³-R⁶ y X son como se define en la fórmula (I) y LG¹ es como se define anteriormente. El tratamiento de los intermedios de fórmula (XIII) con un electrófilo adecuado en condiciones básicas, tal como R⁶-LG² (XIV), donde LG² es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato o triflato usando, por ejemplo, carbonato de cesio en DMF en calentamiento, produce intermedios de fórmula (XII).

Los intermedios de fórmula (XIII) y (XIV), donde R³-R⁶ y X son como se define en la fórmula (I), y LG¹ y LG² son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos conocidos (Merour *et al.* *Tet.* **2013**, 69, 4767-4834; Tabera *et al.* *Tet.* **2011** 67, 7195-7210).

- 10 Se sobreentenderá que cuando existen grupos funcionales adecuados, los compuestos de varias Fórmulas o cualesquiera intermedios utilizados en su preparación se pueden derivatizar adicionalmente mediante uno o más métodos sintéticos estándar empleando reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión. Algunas estrategias de sustitución particulares incluyen los procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.
- 15 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que contienen un átomo de nitrógeno básico pueden convertirse en las correspondientes formas salinas diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización fraccionada o selectiva, y los enantiómeros se liberan de estas con álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica.
- 20 25 En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (p. ej., aminas primarias o secundarias) de los intermedios. La necesidad de una protección de este tipo variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluirán acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). El experto en la técnica determinará fácilmente la necesidad de una protección de este tipo. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, remítase a T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^a ed., Wiley, Hoboken, Nueva Jersey, 2007.

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida comercializados utilizando los métodos generales ilustrados en la presente.

35 Farmacología

Se ha observado que los compuestos de la presente invención inhiben la cinasa inductora de NF-κB (NIK - también conocida como MAP3K14). Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos incluidas la obesidad y la diabetes, y trastornos autoinmunitarios. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos pueden ser útiles en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido. En una realización específica, dicha neoplasia hematológica se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de linfocitos T, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma de linfocitos B grandes difuso y linfoma de células del manto, en una realización particular, linfoma de células del manto. En otra realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona a partir del grupo constituido por cáncer pancreático, cáncer de mama, melanoma y carcinomas broncopulmonares no microcíticos.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, aunque sin limitación, un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de la vejiga, de mama, de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), de riñón, urotelial, de útero, de la epidermis, de hígado, de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, carcinomas broncopulmonares no microcíticos y carcinomas broncopulmonares microcíticos, carcinomas broncopulmonares escamosos), de esófago, de la cabeza y el cuello, de la vesícula biliar, de ovario, de páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), de estómago, cáncer gastrointestinal

(también conocido como gástrico) (por ejemplo, tumores estromáticos gastrointestinales), de cuello del útero, de endometrio, de tiroides, de próstata o de la piel (por ejemplo, carcinoma escamocelular o dermatofibrosarcoma protuberante); cáncer de la pituitaria, un tumor hematopoyético de linaje linfático, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes difuso, linfoma de células del manto), linfoma/leucemia de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), un trastorno mieloproliferativo, un síndrome mieloproliferativo, un síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimático (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosa; queratoactantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Por tanto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de trastornos asociados con la disfunción de la cinasa inductora de NF-κB en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la cinasa inductora de NF-κB.

Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de trastornos asociados con la disfunción de la cinasa inductora de NF-κB en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la cinasa inductora de NF-κB.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en este documento.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padece una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

Dicho método comprende la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a compuestos para su uso en un método para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesite.

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para tener una actividad terapéutica y que esta actividad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de la enfermedad, la concentración del compuesto de la formulación terapéutica y el estado del

paciente. En general, la cantidad de un compuesto de la presente invención que se va a administrar como agente terapéutico para tratar los trastornos a los que se hace referencia en la presente estará determinada en cada caso por el médico responsable.

- 5 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de la prueba presentados más adelante en la presente. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz estará comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular entre 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre 10 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a la que también se hace referencia en la presente como principio activo, que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará, en cada caso, por ejemplo, según el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y la enfermedad o trastorno particular que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.
- 10 15 20 25
- La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar los trastornos a los que se hace referencia en la presente. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una forma estereoquímica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para los receptores de los mismos.
- 30 35 40 45 50 55 60
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18.^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Preparados farmacéuticos y su elaboración). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más conveniente, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.
- 65 70 75 80 85 90 95
- Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a su fácil administración y a la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos y ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de estos.

- Los presentes compuestos se pueden utilizar para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) utilizado, la afección particular que
- 5 se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.
- 10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contenga un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de acuerdo con la presente invención y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la
- 15 presente invención y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición posológica oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas orales independientes.
- 20 Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más de otros agentes medicinales, más concretamente, con otros agentes anticancerosos o adyuvantes en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes contra el cáncer o adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) incluyen, sin carácter limitante:
- 25
- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
 - compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas con paclitaxel unido a proteínas (AbraxaneTM) o docetaxel;
 - inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán-HCl;
 - inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, etopósido fosfato o tenipósido;
- 30
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
 - derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina-HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
 - agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, mefalon (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazine, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromán, procarbazina, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- 35
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexamoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina-HCl, valrubicina;
 - moléculas que actúan sobre el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
 - derivados de tetracarcina, por ejemplo, terocarcina A;
- 40
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
 - anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nafetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- 45
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de la síntesis de estrógeno, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
 - inhibidores de la aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
 - agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- 50
- inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;

- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- 5 - antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- 10 - inhibidores de cinasas (p. ej., inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTK1 (inhibidores multicinasa), inhibidores mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, quisinostato, tricostatina A, vorinostat;
- 15 - inhibidores de la ruta de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telosmetatin;
- inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- 20 - interleucinas recombinantes por ejemplo aldesleucina, denileucina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido de arsénico;
- 25 - asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- 30 - talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-737;
- inhibidores de MEK, por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040;
- 35 - análogos de factor estimulante de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (por ejemplo darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin;
- un inhibidor del citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-lasa esteroide (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona.

40 Por lo tanto, una realización de la presente invención se refiere a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

45 El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (p. ej., en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y modo que sea

suficiente para garantizar que se logra un efecto conveniente y sinérgico. Se comprenderá que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se están administrando, sus vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el receptor particular que se está tratando. El experto en la técnica puede determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos y las pautas y cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendido en el intervalo de 1/10 a 10/1, más concretamente de 1/5 a 5/1, aún más concretamente de 1/3 a 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente con una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m², concretamente para el cisplatino con una dosificación de aproximadamente 75 mg/m² y para el carboplatino de aproximadamente 300 mg/m² por periodo de tratamiento.

El compuesto taxano se administra convenientemente con una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m², concretamente para el paclitaxel con una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m² y para el docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m² por periodo de tratamiento.

El compuesto camptotecina se administra convenientemente con una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m², concretamente para el irinotecán con una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m² por periodo de tratamiento.

El derivado antitumoral podofilotoxina se administra convenientemente con una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m², concretamente para el etopósido con una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m² por periodo de tratamiento.

El alcaloide la vinca antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina con una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para la vincristina con una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m² y para la vinorelbina con una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por periodo de tratamiento.

El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m², concretamente, para 5-FU con una dosificación de 200 a 500 mg/m², para la gencitabina con una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para la capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por periodo de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran convenientemente con una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m², concretamente para la ciclofosfamida con una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para el clorambucil con una dosificación de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para la carmustina con una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m², y para la lomustina con una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por periodo de tratamiento.

El derivado de antaciclina antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m², concretamente para la doxorubicina con una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para la daunorubicina con una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m² y para la idarubicina con una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por periodo de tratamiento.

El agente antiestrogénico se administra convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se

continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, o según se sepa en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra convenientemente con una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, concretamente de 2 a 4 mg/m² por periodo de tratamiento.

Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más durante el periodo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

15 En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

En este documento, el término "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio, "Et₃N" significa trietilamina, "DCM" significa díclorometano, "BEH" significa híbrido de etilsiloxano/sílice unido por puente, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMAP" significa N,N-dimetilpiridin-4-amina, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "Celite®" significa tierra de diatomeas, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "UPLC" significa cromatografía líquida de ultra rendimiento, "LC" significa cromatografía líquida, "EtOAc" significa acetato de etilo, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento, "LCMS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, "MeCN" significa acetonitrilo, "MeOH" significa metanol, "Na₂SO₄" significa sulfato de sodio, "NMP" significa N-metilpirrolidinona, "R_t" significa tiempo de retención, "ISOLUTE® SCX-2 SPE" significa columna de intercambio catiónico fuerte de ácido propilsulfónico de sílice ISOLUTE®, "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio, "TFA" significa ácido trifluoroacético y "THF" significa tetrahidrofuran, "Et₂O" significa éter dietílico, "Xantphos" significa metanosulfonato de [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II).

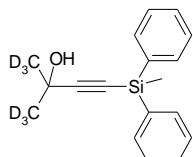
20 En las estructuras de los intermedios y los compuestos de la presente invención, deuterio (2H) se representa mediante el símbolo químico D.

25 Cuando en los siguientes Ejemplo, se prepararon intermedios o compuestos de acuerdo al protocolo de reacción de un Ejemplo totalmente descrito, esto significa que el intermedio o compuesto se preparó mediante un protocolo de reacción análogo (pero no necesariamente idéntico) al del Ejemplo al que se hace referencia.

Preparación de los intermedios

35 Ejemplo A1

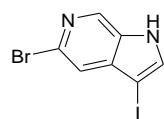
a) Preparación del intermedio 1



40 Una solución agitada de (metildifenilsilil)acetileno (4.95 ml, 22.5 mmol) en THF anhídrico (80 ml) en una atmósfera de argón a -78 °C se trató con una solución 1.6 M de n-butil-litio en hexanos (15.5 ml, 24.8 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Después de 1 hora, la mezcla se trató con acetona-d₆ (1.95 ml, 27.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. La mezcla se desactivó añadiendo agua y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (de 0:1 a 2:3 en volumen), para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (6.31 g, 98%).

45 Ejemplo A2

a) Preparación del intermedio 2

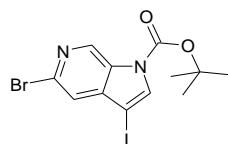


Una solución agitada de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (2.22 g, 11.3 mmol) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente se trató con hidróxido de potasio (2.53 g, 45.1 mmol). Después de 10 minutos, se añadió yodo (3.15 g, 12.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc.

- 5 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con agua para producir el producto deseado como un sólido naranja (3.39 g, 93%).

LCMS (Método C): TR = 3.14 min, m/z [M+H]⁺ = 323/325.

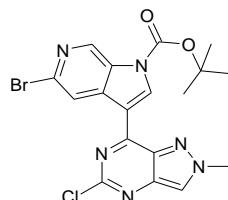
b) Preparación del intermedio 3



- 10 Una suspensión agitada de intermedio 2 (3.39 g, 10.5 mmol) en DCM (60 mL) a 0 °C se trató secuencialmente con DMAP (0.128 g, 1.05 mmol), DIPEA (3.66 mL, 21.0 mmol) y di-*terc*-butildicarbonato (3.44 g, 15.7 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y la trituración del residuo con agua produjo el producto deseado como un sólido amarillo pálido (4.24 g, 96%).

LCMS (Método C): TR = 4.58 min, m/z [M+H]⁺ = 423/425.

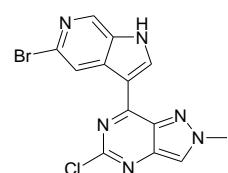
c) Preparación del intermedio 4



- 20 Una mezcla desgasificada de 5,7-dicloro-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina (0.10 g, 0.49 mmol), hexametildiestáño (0.18 g, 0.54 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.03 g, 0.024 mmol) y 1,4-dioxano (2.0 mL) en una atmósfera de argón se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con una mezcla desgasificada de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.03 g, 0.024 mmol), intermedio 3 (0.21 g, 0.49 mmol), tiofeno carboxilato de cobre (0.009 g, 0.05 mmol) y 1,4-dioxano (2.0 mL) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et₂O produjo el compuesto deseado como un sólido amarillo (0.14 g, 62%).

LCMS (Método C): TR = 4.59 min, m/z [M+H]⁺ = 463/465/467.

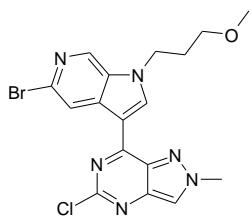
d) Preparación del intermedio 5



- 30 Una solución agitada de intermedio 4 (0.74 g, 1.59 mmol) en DCM (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno a 5 °C se trató con TFA (3.0 mL, 39.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y la trituración del residuo con Et₂O produjo el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.80 g, 100%).

LCMS (Método C): TR = 3.12 min, m/z [M+H]⁺ = 363/365/367.

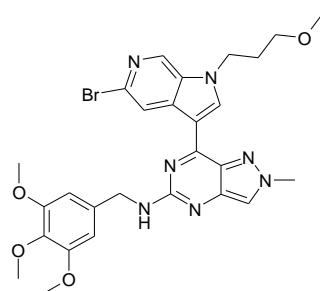
e) Preparación del intermedio 6



Una mezcla agitada de intermedio 5 (0.40 g, 1.1 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (0.08 ml, 0.55 mmol), Cs_2CO_3 (0.72 g, 2.20 mmol) y DMF (4.0 ml) se calentó por radiación microondas a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et_2O produjo un sólido. El sólido se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con agua y acetona para producir el producto deseado como un sólido marrón (0.32 g, 66%).

LCMS (Método B): TR = 3.54 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 435/437/439.

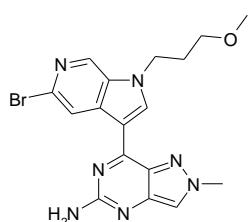
f) Preparación del intermedio 7



Una mezcla agitada de intermedio 6 (0.28 g, 0.64 mmol), 3,4,5-trimetoxibencilamina (0.63 g, 3.19 mmol), piridina (0.51 g, 6.32 mmol) y NMP (4.0 ml) se calentó por radiación microondas a 185 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución 2.0 M de amoniaco en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen) produjo el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.15 g, 39%).

LCMS (Método B): TR = 2.45 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 596/598.

g) Preparación del intermedio 8

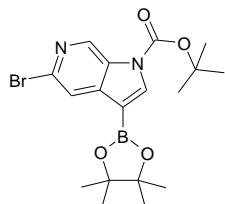


Una mezcla agitada de intermedio 7 (0.14 g, 0.24 mmol) y TFA (1.0 ml, 13.1 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE eluyendo con una mezcla de MeOH y una solución 2.0 M de amoniaco en MeOH (de 1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución 2.0 M de amoniaco en MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen), seguido de trituración con Et_2O produjo el producto deseado como un sólido marrón (0.04 g, 45%).

LCMS (Método B): TR = 1.79 y 1.98 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 416/418.

Ejemplo A3

a) Preparación del intermedio 9

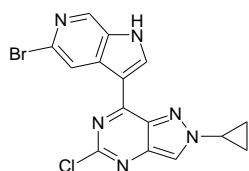


Una mezcla desgasificada de éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxílico (50.0 g, 168 mmol), 4,4-di-*terc*-butil-2,2-dipiridilo (0.90 g, 3.37 mmol) y ciclohexano (500 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se trató secuencialmente con di- μ -metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (1.12 g, 1.68 mmol) y

5 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (122 ml, 841 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y pentano (de 0:1 a 1:1 en volumen), para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (50.0 g, 70%).

LCMS (Método B): TR = 4.78 min, m/z [M+H]⁺ = 423/425.

10 b) Preparación del intermedio 10

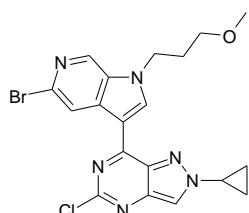


Una mezcla desgasificada de intermedio 9 (1.16 g, 2.75 mmol), 5,7-dicloro-2-ciclopropil-2H-pirimidina (0.42 g, 1.83 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.11 g, 0.09 mmol), carbonato de sodio (0.58 mg, 5.5 mmol), 1,4-dioxano (9.0 ml) y agua (3.0 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en MeOH (30 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó

15 secuencialmente con agua y Et₂O. El sólido se trató con TFA (7.0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para producir el producto deseado (0.92 g, 100%).

LCMS (Método B): TR = 3.46 min, m/z [M+H]⁺ = 389/391/393.

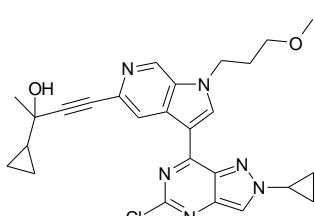
20 c) Preparación del intermedio 11



20 Una mezcla agitada de intermedio 10 (0.92 g, 1.84 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (0.35 g, 2.29 mmol), Cs₂CO₃ (2.39 g, 7.33 mmol) y DMF (10 ml) se calentó por radiación microondas a 110 °C durante 2.0 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Tras lavar el residuo con Et₂O se obtuvo el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.57 g, 67%).

LCMS (Método B): TR = 4.02 min, m/z [M+H]⁺ = 461/463/465.

25 d) Preparación del intermedio 12



Una mezcla agitada de intermedio 11 (0.55 g, 1.19 mmol), 2-ciclopropil-but-3-in-2-ol (0.16 g, 1.43 mmol),

5 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.14 g, 0.12 mmol), yoduro de cobre(I) (13.3 mg, 0.07 mmol), Et₃N (0.60 ml, 5.95 mmol) y MeCN (8.0 ml) se calentó por radiación microondas a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen), para producir el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.22 g, 0.44 mmol).

LCMS (Método B): TR = 3.16 min, m/z [M+H]⁺ = 491/493.

El intermedio 13 se preparó por un protocolo de reacción análogo al intermedio 10 usando los materiales de partida apropiados (tabla 1).

Tabla 1:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
13		a) Intermedio 9 b) 5,7-Dicloro-2-ethyl-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina	TR = 3.35 min, m/z [M+H] ⁺ = 377/379/381 (Método C)

10 El intermedio 14 se preparó por un protocolo de reacción análogo al intermedio 11 usando los materiales de partida apropiados (tabla 2).

Tabla 2:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
14		a) Intermedio 13 b) 1-Bromo-3-metoxipropano	TR = 3.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 449/451/453 (Método B)

Los intermedios 15 a 18 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al intermedio 12 usando los materiales de partida apropiados (tabla 3).

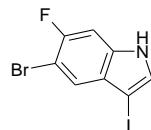
15 Tabla 3:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
15		a) Intermedio 14 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol	TR = 3.03 min, m/z [M+H] ⁺ = 479/481 (Método B)

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
16		a) Intermedio 36 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol	TR = 2.36 min, m/z [M+H] ⁺ = 502/504 (Método B)
17		a) Intermedio 43 b) 1,1,1-Trideuterio-2-trideuterometil-3-butin-2-ol	TR = 2.23 min, m/z [M+H] ⁺ = 496/498 (Método C)
18		a) Intermedio 36 b) 1,1,1-Trideuterio-2-trideuterometil-3-butin-2-ol	TR = 2.20 min, m/z [M+H] ⁺ = 482/484 (Método C)

Ejemplo A4

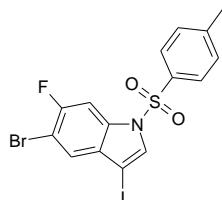
a) Preparación del intermedio 19



Una solución agitada de 5-bromo-6-fluoro-1H-indol (2.5 g, 11.7 mmol) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente se trató con hidróxido de potasio (2.5 g, 44.6 mmol). Después de 10 minutos, se añadió yodo (4.45 g, 17.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa al 5% de metabisulfito de sodio y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano (0:1 a 2:3 en volumen), para producir el producto deseado como un sólido blanquecino (1.88 g, 47%).

LCMS (Método B): TR = 3.94 min, m/z [M-H]⁻ = 338/340.

b) Preparación del intermedio 20

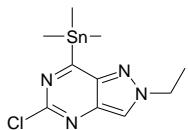


15 Una mezcla de intermedio 19 (29.4 g, 86.7 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (16.5 g, 86.7 mmol), hidróxido de sodio (6.8 g, 152 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (1.64 g, 8.67 mmol) y DCM anhídrido (52 ml) se agitó a 0 °C

durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cristalización en una mezcla de EtOAc y éter de petróleo (1:1 en volumen) para producir el producto deseado como un sólido blanco (20 g, 47%).

5 Ejemplo A5

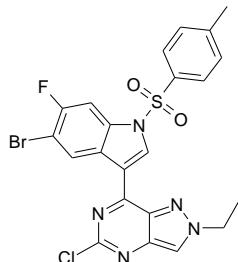
a) Preparación del intermedio 21



10 Una mezcla desgasificada de 5,7-dicloro-2-ethyl-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0.10 g, 0.46 mmol), hexametildiestano (0.30 g, 0.92 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.03 g, 0.023 mmol) y 1,4-dioxano (6.0 ml) en una atmósfera de argón se calentó a 80 °C durante 7 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para producir el producto deseado como un sólido marrón (0.17 g, 100%).

LCMS (Método B): TR = 3.76 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 345/347.

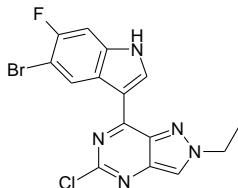
b) Preparación del intermedio 22



15 Una mezcla desgasificada de intermedio 20 (0.23 g, 0.47 mmol), intermedio 21 (0.16 g, 0.47 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.03 g, 0.023 mmol), tiofeno carboxilato de cobre (0.009 g, 0.046 mmol) y 1,4-dioxano (3.0 ml) se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et_2O produjo el producto deseado como un sólido marrón claro (0.26 g, 100%).

20 LCMS (Método B): TR = 4.98 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 548/550/552.

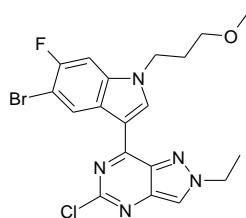
c) Preparación del intermedio 23



25 Una solución agitada de intermedio 22 (0.35 g, 0.64 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y MeOH (30 ml) a temperatura ambiente se trató con metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 1.46 ml, 6.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 45 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et_2O produjo el producto deseado como un sólido amarillo (0.21 g, 82%).

LCMS (Método B): TR = 3.95 min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 394/396/398.

30 d) Preparación del intermedio 24

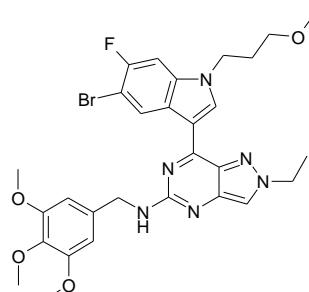


Una solución agitada de intermedio 23 (0.21 g, 0.53 mmol) en DMF (4.0 ml) a temperatura ambiente se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.023 g, 0.58 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla se trató con 1-bromo-3-metoxipropano (0.09 g, 0.58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2.0 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et₂O produjo el producto deseado como un sólido amarillo (0.21 g, 88%).

5

LCMS (Método B): TR = 4.43 min, m/z [M+H]⁺ = 466/468/470.

e) Preparación del intermedio 25



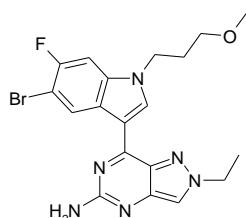
10

Una mezcla agitada de intermedio 24 (0.62 g, 1.32 mmol), 3,4,5-trimetoxibencilamina (1.31 g, 6.62 mmol), piridina (1.05 g, 13.2 mmol) y NMP (9.0 ml) se calentó a 140 °C durante 37 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna ISOLUTE® SCX-2 SPE eluyendo con una mezcla de MeOH y una solución 2.0 M de amoniaco en MeOH (de 1:0 a 0:1 en volumen). La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución 2.0 M de amoniaco en MeOH y DCM (0:1 a 1:19 en volumen) produjo el producto deseado como un aceite amarillo pálido (0.83 g, 100%).

15

LCMS (Método C): TR = 2.94 min, m/z [M+H]⁺ = 627/629.

f) Preparación del intermedio 26



Una mezcla agitada de intermedio 25 (0.83 g, 1.23 mmol) y TFA (3.5 ml, 45.8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución 2.0 M de amoniaco en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen), para producir el producto deseado como una espuma amarilla (0.53 g, 90%).

20

LCMS (Método B): TR = 2.62 min, m/z [M+H]⁺ = 447/449.

El intermedio 27 se preparó por un protocolo de reacción análogo al intermedio 21 usando el material de partida apropiado (tabla 4).

Tabla 4:

Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
27		a) 5,7-Dicloro-2-trideuteriomethyl-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina b) Hexametildiestano	TR = 3.41 min, m/z [M+H] ⁺ = 334/336 (Método A)

El intermedio 28 se preparó por un protocolo de reacción análogo al intermedio 22 usando los materiales de partida apropiados (tabla 5).

Tabla 5:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
28		a) Intermedio 20 b) Intermedio 27	TR = 4.99 min, m/z [M+H] ⁺ = 537/539/541 (Método C)

5 El intermedio 29 se preparó por un protocolo de reacción análogo al intermedio 23 usando el material de partida apropiado (tabla 6).

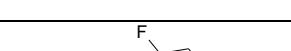
Tabla 6:

Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
29		Intermedio 28	TR = 3.77 min, m/z [M+H] ⁺ = 383/385/387 (Método B)

Los intermedios 30 y 31 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al intermedio 25 usando los materiales de partida apropiados (tabla 7).

10 Tabla 7:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
30		a) Intermedio 29 b) Trimetoxibencilamina 3,4,5-	TR = 2.69 min, m/z [M+H] ⁺ = 544/546 (Método C)

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
31		a) Intermedio 23 b) Trimetoxibencilamina	TR = 2.76 min, m/z [M+H] ⁺ = 555/557 (Método C)

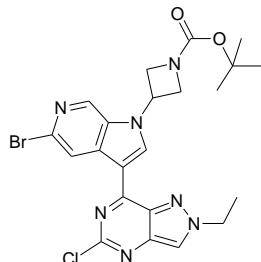
Los intermedios 32 y 33 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al intermedio 26 usando el material de partida apropiado (tabla 8).

Tabla 8:

Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
32		Intermedio 30	TR = 2.08/2.28 min, m/z [M+H] ⁺ = 364/366 (Método B)
33		Intermedio 31	TR = 2.44 min, m/z [M+H] ⁺ = 375/377 (Método C)

Ejemplo A6

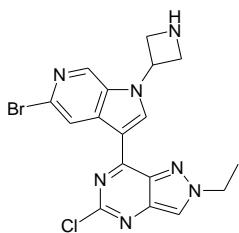
5 a) Preparación del intermedio 34



Una mezcla agitada de intermedio 13 (1.70 g, 3.46 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 3-yodo-azetidin-1-carboxílico (1.47 g, 5.18 mmol), Cs_2CO_3 (5.63 g, 17.3 mmol) y DMF (10 ml) se calentó a 105 °C durante 6.0 horas. Una segunda parte de éster *terc*-butílico del ácido 3-yodo-azetidin-1-carboxílico (0.32 g, 1.14 mmol) y Cs_2CO_3 (2.25 g, 6.91 mmol) se añadió y la mezcla resultante se calentó a 105 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen), para producir el producto deseado (1.79 g, 100%).

LCMS (Método C): TR = 4.25 min, m/z $[M+H]^+$ = 532/534/536.

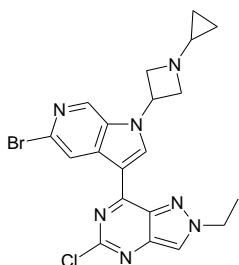
15 b) Preparación del intermedio 35



Una solución agitada de intermedio 34 (1.79 g, 3.36 mmol) en DCM (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con TFA (2.0 ml, 26.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para producir el producto deseado (1.84 g, 100%).

5 LCMS (Método C): TR = 2.27 min, m/z $[M+H]^+$ = 432/434/436.

c) Preparación del intermedio 36



10 Una solución agitada de intermedio 35 (1.84 g, 3.36 mmol) en una mezcla de MeOH (17 ml) y ácido acético (8.0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (2.93 g, 16.8 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se trató con cianoborohidruro de sodio (1.60 g, 25.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM y solución acuosa 2.0 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (0:1 a 1:9 en volumen), para producir el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.55 g, 35%).

15 LCMS (Método B): TR = 2.41 min, m/z $[M+H]^+$ = 472/474/476.

Los intermedios 37 a 39 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al intermedio 34 usando los materiales de partida apropiados (tabla 9).

Tabla 9:

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
37		a) Intermedio 32 b) Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-metanosulfoniloxy-pirrolidin-1-carboxílico	TR = 2.77 min, m/z $[M+H]^+$ = 533/535 (Método C)
38		a) Intermedio 33 b) Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-metanosulfoniloxy-pirrolidin-1-carboxílico	TR = 2.87 min, m/z $[M+H]^+$ = 544/546 (Método C)

Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
39		a) Intermedio 33 b) Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-yodo-azetidin-1-carboxílico	TR = 2.93 min, m/z [M+H] ⁺ = 530/532 (Método C)

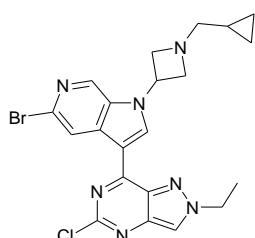
Los intermedios 40 a 42 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al intermedio 35 usando el material de partida apropiado (tabla 10).

Tabla 10:

Producto intermedio	Estructura	Material de partida	Datos de LCMS
40		Intermedio 37	TR = 0.31/1.85 min, m/z [M+H] ⁺ = 433/435 (Método C)
41		Intermedio 38	TR = 0.27/1.96 min, m/z [M+H] ⁺ = 444/446 (Método A)
42		Intermedio 39	TR = 0.33/1.88 min, m/z [M+H] ⁺ = 430/432 (Método C)

Ejemplo A7

5 a) Preparación del intermedio 43



Una solución agitada de intermedio 35 (0.29 g, 0.67 mmol) en una mezcla de MeOH (20 ml) y 1,2-dicloroetano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se trató secuencialmente con acetato de sodio (0.06 g,

0.67 mmol), ciclopropanocarboxaldehido (0.09 g, 0.67 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.28 g, 1.34 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla se purificó por columna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluyendo con una mezcla de MeOH y solución 2.0 M de amoniaco en MeOH (1:0 a 0:1 en volumen), para producir el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.26 g, 79%).

- 5 LCMS (Método B): TR = 2.36 min, m/z [M+H]⁺ = 486/488/490.

Los intermedios 44 a 46 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al intermedio 43 usando los materiales de partida apropiados (tabla 11).

Tabla 11:

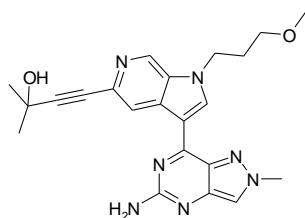
Producto intermedio	Estructura	Materiales de partida	Datos de LCMS
44		a) Intermedio 40 b) Acetaldehido	TR = 0.32/1.82 min, m/z [M+H] ⁺ = 461/463 (Método C)
45		a) Intermedio 41 b) Acetaldehido	TR = 0.32/2.06 min, m/z [M+H] ⁺ = 472/474 (Método C)
46		a) Intermedio 42 b) Ciclopropanocarboxaldehido	TR = 1.80 min, m/z [M+H] ⁺ = 484/486 (Método B)

Preparación de los compuestos

- 10 Los valores del grado de acidez (p. ej., ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos tal como se proporcionan en la presente son aquellos obtenidos experimentalmente y pueden variar utilizando diferentes métodos analíticos. El contenido de ácido fórmico o ácido acético se muestra en la presente según se determinó integrando el ^1H RMN y se muestra junto con los resultados del ^1H RMN. Los compuestos con un grado de acidez de menos de 0.5 equivalentes se pueden considerar como bases libres.

15 Ejemplo B1

a) Preparación del compuesto 1



Una mezcla agitada de intermedio 8 (0.04 g, 0.10 mmol), 2-metil-but-3-in-2-ol (0.01 g, 0.13 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.02 g, 0.02 mmol), yoduro de cobre(I) (0.002 g, 0.011 mmol), Et₃N (0.10 ml, 0.74

mmol) y MeCN (1.0 ml) se calentó por radiación microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de solución de amoníaco 2.0 M en MeOH y DCM (de 0:1 a 1:9 en volumen). Tras purificar de nuevo lavando con Et₂O, se obtuvo el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.02 g, 50%).

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.95 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).

LCMS (Método E): TR = 2.32 min, m/z [M+H]⁺ = 420.

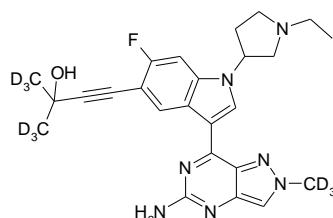
10 Los compuestos 2 a 4 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al ejemplo B1 usando los materiales de partida apropiados (tabla 12).

Tabla 12:

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
2		a) Intermedio 8 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
3		a) Intermedio 26 b) 2-Ciclopropil-but-3-in-2-ol
4		a) Intermedio 26 b) 1,1,1-Trideuterio-2-trideuteriomethyl-3-buten-2-ol

Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 5



15 Una mezcla desgasificada de intermedio 44 (0.07 g, 0.15 mmol), intermedio 1 (0.09 g, 0.30 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.04 g, 0.03 mmol), yoduro de cobre(I) (0.003 g, 0.02 mmol), Et₃N (0.15 ml, 1.06 mmol), MeCN (3.0 ml) y solución 1.0 M de TBAF en THF (0.08 ml, 0.08 mmol) se calentó por radiación microondas a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ISOLUTE[®] SCX-2 SPE lavando con MeOH, seguido por elución con amoníaco 2.0 M en MeOH. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con una mezcla de MeCN y agua que contenía ácido fórmico al 0.1% (1:9 a 3:1 en volumen durante 20 minutos), produjo el producto deseado

como un sólido amarillo pálido (0.02 g, 32%, contiene 1.0 equivalentes de ácido fórmico).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.20 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.43 (s a, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

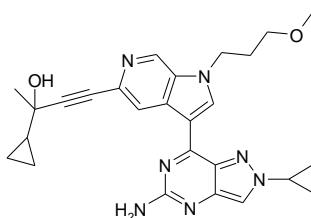
5 LCMS (Método E): TR = 2.11 min, m/z [M+H]⁺ = 471.

Los compuestos 6 y 7 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al ejemplo B2 usando los materiales de partida apropiados (tabla 13).

Tabla 13:

Ejemplo B3

10 a) Preparación del compuesto 8



Una mezcla desgasificada de intermedio 12 (0.21 g, 0.43 mmol), acetamida (0.03 g, 0.54 mmol), carbonato de potasio (0.18 g, 1.28 mmol), acetato de paladio(II) (0.01 g, 0.08 mmol), Xantphos (0.05 g, 0.09 mmol) y 1,4-dioxano (4.0 ml) en una atmósfera de argón se calentó por radiación microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla se

15 (1.1 g), en una atmósfera de argón, se calentó por radiación microondas a 110°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (8.0 ml), se trató con solución acuosa 1.0 M de hidróxido de sodio (4.0 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con una mezcla de MeCN y agua que contenía hidróxido de amonio al 0.1% (1:9 a 19:1 en volumen durante 20 minutos), para producir el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0.08 g, 39%).

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H), 0.60-0.50 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H).

LCMS (Método E): TR = 2.84 min, m/z [M+H]⁺ = 472.

25 Los compuestos 9 a 12 se prepararon por un protocolo de reacción análogo al ejemplo B3 usando los materiales de partida apropiados (tabla 14).

Tabla 14:

Compuesto	Estructura	Materiales de partida
9		a) Intermedio 15 b) Acetamida
10		a) Intermedio 16 b) Acetamida
11		a) Intermedio 17 b) Acetamida
12		a) Intermedio 18 b) Acetamida

Parte analítica

LCMS

Los experimentos de espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención y las masas iónicas asociadas se realizaron utilizando los siguientes métodos:

5 Método A: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo ZMD de Waters acoplado a un sistema de LC 1525 de Waters con un detector de haz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 85. Se llevó a cabo LC utilizando una columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna y un caudal de 2 mL/min. El sistema disolvente inicial era agua al 95% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente A) y MeCN al 5% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente B) durante los primeros 0.5 minutos seguido de un gradiente de hasta el 5% de disolvente A y el 95% de disolvente B durante los siguientes 4 min. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto adicional.

10

15 Método B: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de cuadrupolo VG Platform II de Waters acoplado a un sistema de LC 1050 de Hewlett Packard con un detector de haz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 85. La LC se llevó a cabo utilizando una columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna y un caudal de 2 mL/min. El sistema disolvente inicial era agua al 95% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente A) y MeCN al 5% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente B) durante los primeros 0.3 minutos seguido de un gradiente de hasta el 5% de disolvente A y el 95% de disolvente B durante los siguientes 4 min. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto adicional.

20

Método C: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo LC Platform de Waters acoplado a un sistema de LC HP1100 de Hewlett Packard con un detector de haz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 85. Se llevó a cabo LC utilizando una 5 columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna de Phenomenex y un caudal de 2 mL/min. El sistema disolvente inicial era agua al 95% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente A) y MeCN al 5% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente B) durante los primeros 0.5 minutos seguido de un gradiente de hasta el 5% de disolvente A y el 95% de disolvente B durante los siguientes 4 min. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto adicional.

10 Método D: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo ZQ de Waters acoplado a un sistema de LC HP1100 de Hewlett Packard con una bomba cuaternaria y un detector PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se logró una detección adicional utilizando un detector evaporativo de dispersión de la luz Sedex 65. La LC se llevó a cabo 15 utilizando una columna C18 30 x 4.6mm de 3 micrones Luna de Phenomenex y un caudal de 2 mL/min. El sistema disolvente inicial era agua al 95% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente A) y MeCN al 5% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente B) durante los primeros 0.3 minutos seguido de un gradiente de hasta el 5% de disolvente A y el 95% de disolvente B durante los siguientes 4 min. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 1 minuto adicional.

20 Método E: Los experimentos se realizaron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo Micromass ZQ2000 de Waters acoplado a un sistema de UPLC Acquity de Waters con un detector UV PDA. El espectrómetro tenía una fuente de electronebulización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. Se llevó a cabo LC utilizando 25 una columna C18 de 1.7 micrones BEH de Acquity, una columna RP18 de 1.7 micrones BEH Shield de Acquity o una columna de 1.8 micrones HST de Acquity. Cada columna tuvo unas dimensiones de 100 x 2.1 mm y se mantuvo a 40 °C con un caudal de 0.4 mL/minuto. El sistema disolvente inicial era agua al 95% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente A) y MeCN al 5% que contenía ácido fórmico al 0.1% (disolvente B) durante los primeros 0.4 minutos seguido de un gradiente de hasta el 5% de disolvente A y el 95% de disolvente B durante los siguientes 5.2 min. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante 0.8 min adicionales.

Datos de RMN

30 En la presente, los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Unity Inova de Varian con secuencias de pulso estándar, que operaba a 400 MHz a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) a un campo más bajo respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como 35 patrón interno. Se usó DMSO-d₆ (DMSO deuterado, sulfóxido de dimetilo-d₆) como disolvente.

Los valores de la acidez (p. ej., el contenido de ácido fórmico o ácido acético) en los compuestos que se proporcionan en la presente son aquellos obtenidos experimentalmente y pueden variar si se utilizan métodos analíticos diferentes. El contenido de ácido fórmico o ácido acético se muestra en la presente según se determinó 40 integrando el 1H RMN. Los compuestos con una acidez inferior a 0.5 equivalentes se pueden considerar bases libres.

Compuesto 2

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.95 (s, 1H), 8.92 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 45 6.23 (s, 2H), 5.33 (s a, 1H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.28 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.62-0.48 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H).

LCMS (Método E): TR = 2.52 min, m/z [M+H]⁺ = 446.

Compuesto 3 (0.7 equivalentes de ácido fórmico)

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.85 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 0.7H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.33 (s a, 1H), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 5H), 2.05-40 1.96 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.64-0.58 (m, 1H), 0.53-0.46 (m, 1H), 0.46-0.36 (m, 2H).

LCMS (Método E): TR = 3.73 min, m/z [M+H]⁺ = 477.

Se aisló un segundo lote con 0.6 equivalente de ácido fórmico presente.

Compuesto 4 (1.0 equivalentes de ácido fórmico)

50 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.85 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.42 (s a, 1H), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 5H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.52 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

LCMS (Método E): TR = 3.45 min, m/z [M+H]⁺ = 457.

Compuesto 6

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.22 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.67-2.51 (m, 4H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

5 LCMS (Método E): TR = 2.22 min, m/z [M+H]⁺ = 482.

Compuesto 7

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.22 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.87-0.79 (m, 1H), 0.47-0.41 (m, 2H), 0.18-0.13 (m, 2H).

10 LCMS (Método E): TR = 2.30 min, m/z [M+H]⁺ = 494.

Compuesto 9

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.95 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.47-0.35 (m, 2H).

15 LCMS (Método E): TR = 2.77 min, m/z [M+H]⁺ = 460.

Compuesto 10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.29 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.39-5.32 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.63-0.49 (m, 2H), 0.48-0.37 (m, 4H), 0.36-0.31 (m, 2H).

20 LCMS (Método E): TR = 2.17 min, m/z [M+H]⁺ = 483.

Compuesto 11

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.31 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.88-0.79 (m, 1H), 0.47-0.41 (m, 2H), 0.19-0.14 (m, 2H).

25 LCMS (Método E): TR = 1.96 min, m/z [M+H]⁺ = 477.

Compuesto 12 (1.0 equivalentes de ácido fórmico).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.30 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.46 (s a, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.47-0.41 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H).

30 LCMS (Método E): TR = 1.96 min, m/z [M+H]⁺ = 463.

Parte farmacológica

Ensayo biológico A**Inhibición de la actividad de autofosforilación de la cinasa inductora de NF-κappaB humana recombinante (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®)**

35 Se midió la actividad de autofosforilación de NIK/MAP3K14 utilizando el formato AlphaScreen® (αscreen) (Perkin Elmer). Todos los compuestos estudiados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y el resto de las diluciones se realizaron en el tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en los ensayos fue de un 1% (v/v). El tampón de ensayo fue Tris 50 mM pH 7.5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreitol) 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, MgCl₂ 5 mM y Tween® 20 al 0.01%. Los ensayos se llevaron a cabo en Alfaplacas de 384 pocillos (Perkin Elmer). Las incubaciones consistieron en el compuesto, adenosina-5'-trifosfato (ATP) 25 microM y NIK/MAP3K14 0.2 nM. Las incubaciones se iniciaron por adición de la enzima NIK/MAP3K14 marcada con GST, se llevaron a cabo durante 1 h a 25 °C y se terminaron por adición del tampón de parada que contenía el anticuerpo anti-fosfo-IKK Ser176/180. Se añadieron microesferas con el acceptor proteína A y el donante glutatión antes de la lectura utilizando un lector de placas de múltiples marcas de EnVision® (Perkin Elmer). La señal obtenida en los pocillos que servían de blanco se sustrajo de todos los demás pocillos y se determinaron las CI₅₀ ajustando una curva sigmoidal al % de inhibición del control frente al Log₁₀ de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico B

Efecto de los compuestos sobre los niveles de P-IKK α en células L363

Todos los compuestos estudiados se disolvieron en DMSO y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue de un 1% (v/v) en los ensayos celulares. Las células L363 humanas (ATCC) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con GlutaMax y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron de manera rutinaria con densidades de 0.2×10^6 células por mL - 1×10^6 células por mL a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células dos veces por semana dividiéndolas para obtener la densidad menor. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (Nunc 167008) con una densidad de 2×10^6 por mL de medio en un volumen de 75 μL por pocillo más 25 μL del factor activador de linfocitos B humanos recombinante de 1 $\mu\text{g/mL}$ (BAFF/BLyS/TNFSF13B). Las células sembradas se incubaron a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada durante 24 horas. Se añadieron los fármacos y/o disolventes (20 μL) hasta un volumen final de 120 μL . Después de 2 h de tratamiento se retiraron las placas del incubador y se logró la lisis celular por adición de 30 μL de tampón de lisis 5x seguida por agitación en un agitador de placas a 4°C durante 10 min. Al final de esta incubación, se centrifugaron las células lisadas a 800 x g durante 20 min a 4°C y se evaluó el lisado para determinar los niveles de P-IKK α por inmunoensayo de sándwich que se llevó a cabo en placas Mesoscale recubiertas con anticuerpos contra conejo. Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se estudiaron utilizando una curva de dilución de 8 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que contenían MG132 y BAFF pero no el fármaco estudiado) y una incubación que servía de blanco (que contenía MF132 y BAFF y ADS125117 10 μM , una concentración de ensayo que se sabe que proporciona una inhibición completa). El valor de la incubación que servía de blanco se sustrajo de todos los valores del control y las muestras. Para determinar las IC₅₀ se ajustó una curva sigmoidea a la representación del % de inhibición de los niveles de P-IKK α de control frente al Log10 de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico C**Determinación de la actividad antiproliferativa sobre células LP-1, L-363 y JJN-3**

Todos los compuestos estudiados se disolvieron en DMSO y el resto de las diluciones se realizaron en el medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue de un 0.3% (v/v) en los ensayos de proliferación celulares. Se evaluó la viabilidad utilizando el kit para el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo (Promega). Las células LP-1, L363 y JJN-3 humanas (DSMZ) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron rutinariamente como células en suspensión a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células con una densidad de siembra de 0.2×10^6 /mL dos veces por semana. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos negras para cultivo tisular tratadas (Perkin Elmer). Las densidades utilizadas para la colocación en placas estuvieron comprendida entre 2000 y 6000 células por pocillo en un volumen total de 75 μL de medio. Después de veinticuatro horas, se añadieron los fármacos y/o disolventes (25 μL) hasta un volumen final de 100 μL . Después de 72 horas de tratamiento, se retiraron las placas del incubador y se permitió que se equilibraran a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min. Se añadieron 100 μL del reactivo CellTiter-Glo a cada pocillo que se cubrió a continuación (Perkin Elmer Topseal) y se agitó en un agitador de placas durante 10 min. Se midió la luminiscencia en un HST Topcount (Perkin Elmer). Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se estudiaron utilizando una curva de dilución de 9 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que no contenían fármaco) y una incubación que servía de blanco (que contenía células que se habían leído en el momento de la adición del compuesto). El valor del blanco se sustrajo de todos los valores de las muestras y de control. Para cada muestra, el valor medio del crecimiento celular (en unidades relativas de luz) se expresó como un porcentaje del valor medio del crecimiento celular del control.

Los datos de los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla 15 (los valores de la Tabla 15 son valores promediados de todas las medidas en todos los lotes de un compuesto).

Tabla 15:

Compuesto	Alpha-Screen IC ₅₀ (nM)	IKK α Celular IC ₅₀ (nM)	JJN-3 EC ₅₀ (nM)	L-363 EC ₅₀ (nM)	LP-1 EC ₅₀ (nM)
1	46	n.c.	538	655	6783
2	23	103	358	386	2957
3	992	n.c.	182	246	845

Compuesto	Alpha-Screen IC ₅₀ (nM)	IKK α Celular IC ₅₀ (nM)	JJN-3 EC ₅₀ (nM)	L-363 EC ₅₀ (nM)	LP-1 EC ₅₀ (nM)
4	65	n.c.	102	69	244
5	112	n.c.	46	52	128
6	37	n.c.	40	38	70
7	60	n.c.	95	53	202
8	38	n.c.	78	76	402
9	52	n.c.	217	162	629
10	186	n.c.	406	241	788
11	143	n.c.	158	62	1178
12	84	n.c.	301	140	877

n.c.: no calculado

Ejemplos de composición teórica

La expresión “principio activo” (p.a.), según se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular para cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

5

A continuación se describen ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

Principio activo	5-50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
10 Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Esteárate de magnesio	5 mg
Almidón de papa	hasta 200 mg

2. Suspensión

15 Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contenga 1-5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio,

1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

3. Inyectable

20 Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

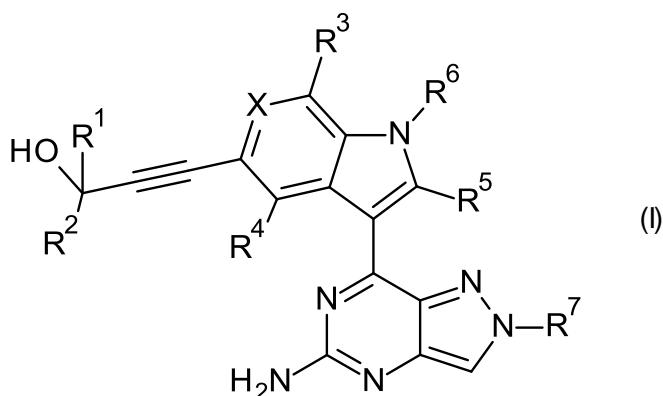
Principio activo	5-1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g

Petrolato blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

En este Ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o un tautómero o forma estereoisomérica de este, donde

5 R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquiloC₁₋₄; y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un

10 cicloalquiloC₃₋₆;

Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

15

15 X es N o CR⁹;

R^9 se selecciona de hidrógeno y halógeno;

20 R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquiloC₃₋₆; alquiloC₁₋₆; Het⁴; alquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -OalquiloC₁₋₆;

25

-OalquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de -NR^{3a}R^{3b} y -OalquiloC₁₋₄;

25 Het^4 es un heteroarilo seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, piperazinilo, morfolinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

30

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

30 R^4 es hidrógeno;

35 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquiloC₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -NR^{5a}R^{5b}, -OalquiloC₁₋₄ y Het⁵;

35

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

35 Het⁵ es un heterociclico seleccionado del grupo de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno; Het^2 ; R^8 ; alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het^3 ; y alquiloC₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de fluoro, $-NR^{6a}R^{6b}$ y $-OR^{6c}$;

R^{6a} , R^{6b} y R^{6c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

5 Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆, y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

10 Het³ es un heterociclico seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆, y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

15 R^8 es cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^7 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄;

20 o uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 se selecciona del grupo de hidrógeno; alquiloC₁₋₄; y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;

25 o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un

cicloalquiloC₃₋₆;

30 Het¹ es un heteroarilo seleccionado del grupo de tienilo, tiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₄, alquilogoxC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro y alquilogoxC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

X es N o CR⁹;

R^9 se selecciona de hidrógeno y halógeno;

35 R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; ciano; cicloalquiloC₃₋₆; alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; -OalquiloC₁₋₆; -OalquiloC₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de $-NR^{3a}R^{3b}$ y -OalquiloC₁₋₄;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R^4 es hidrógeno;

40 R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno; ciano; alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; alquiloC₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de $-NR^{5a}R^{5b}$ y -OalquiloC₁₋₄;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno; Het²; R^8 ; alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con un Het^3 ; y alquiloC₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de fluoro, $-NR^{6a}R^{6b}$ y $-OR^{6c}$;

R^{6a} , R^{6b} y R^{6c} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₆;

Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄,

5 -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆, y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

Het³ es un heterociclico seleccionado del grupo de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆,

10 alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄,

alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆,

y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁸ es cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₄, -OalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄ y alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

15 R⁷ se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y alquiloC₁₋₄ sustituido con un -OalquiloC₁₋₄.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ es alquiloC₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquiloC₁₋₄; y cicloalquiloC₃₋₆;

20 X es N o CR⁹;

R⁹ es halógeno; en particular fluoro;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

25 R⁶ se selecciona del grupo de Het²; y alquiloC₂₋₆ sustituido con un -OR^{6c};

R^{6c} es alquiloC₁₋₆;

Het² es un heterociclico, unido a través de cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo de pirrolidinilo y oxetanilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y

30 alquiloC₁₋₄ sustituido con un cicloalquiloC₃₋₆;

R⁷ se selecciona del grupo de alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆.

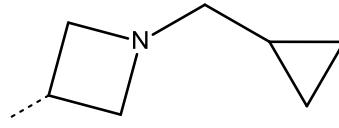
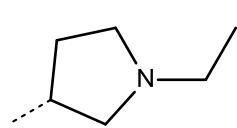
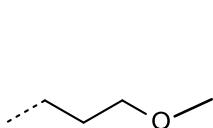
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

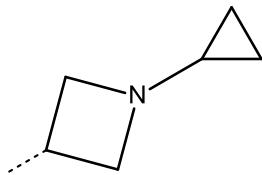
R³ es hidrógeno; y R⁵ es hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

35 R⁶ se selecciona del grupo de Het²; y alquiloC₂₋₆ sustituido con un -OR^{6c}.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R⁶ se selecciona del grupo de





7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

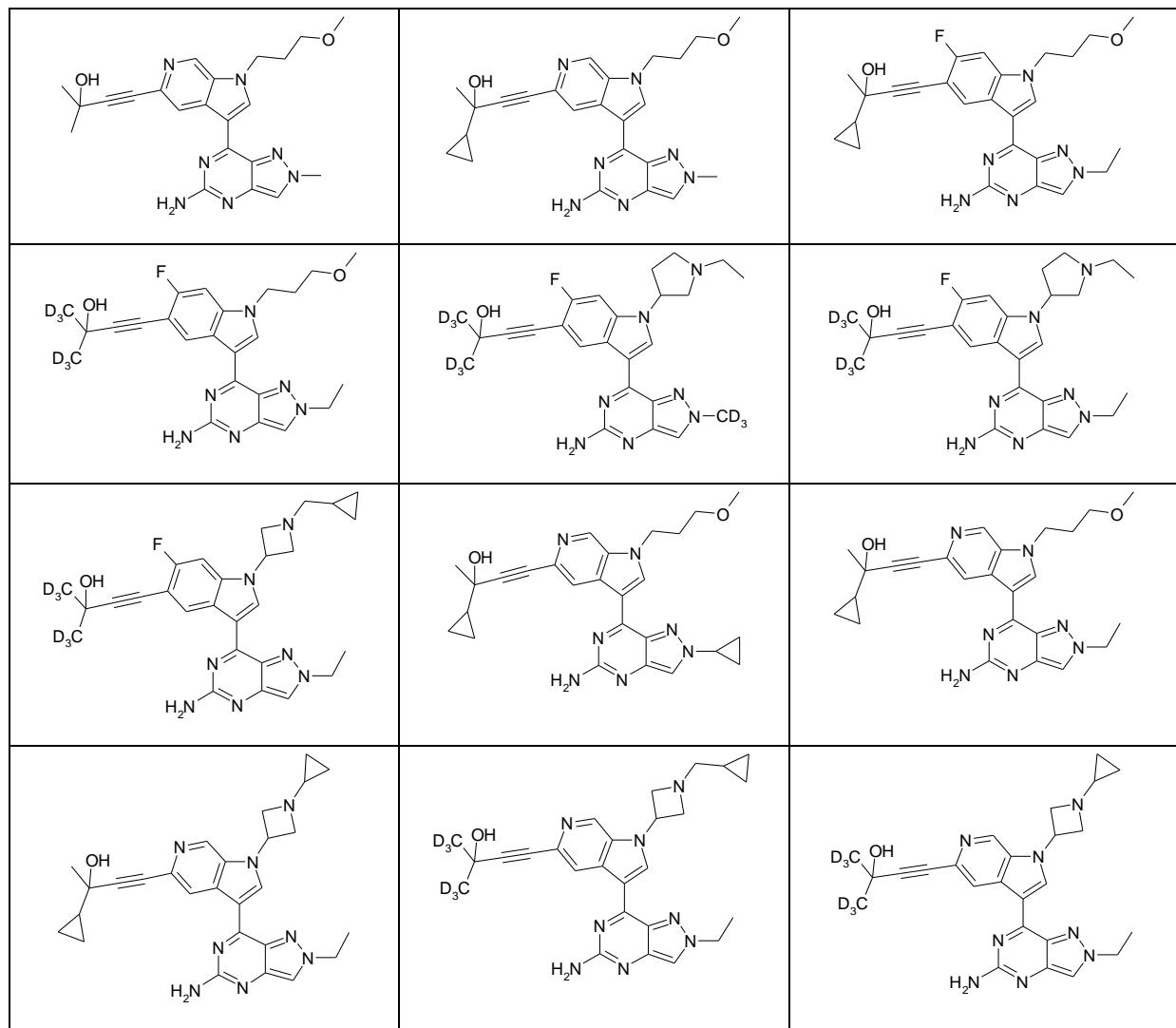
R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄;

5 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por alquiloC₁₋₄; alquiloC₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes
fluoro; cicloalquiloC₃₋₆; y Het¹;
o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un
cicloalquiloC₃₋₆.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es N.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es CR⁹.

10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre



tautómeros y formas estereoisoméricas de este,

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 12. Un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.

14. Una composición farmacéutica tal y como se reivindica en la reivindicación 11, para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.